

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>4</sup> :  A61K 31/465, 9/48, 9/66		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/03803  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 1988 (02.06.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE87/00507  (22) Internationales Anmeldedatum: 6. November 1987 (06.11.87)		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), SU, US.	
(31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 39 418.1  (32) Prioritätsdatum: 18. November 1986 (18.11.86)  (33) Prioritätsland: DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): FORSCHUNGSGESELLSCHAFT RAUCHEN UND GESUNDHEIT MBH [DE/DE]; Frauenthal 2, D-2000 Hamburg 13 (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): ADLKOFER, Franz [DE/DE]; Parallelstrasse 18, D-1000 Berlin 45 (DE).  (74) Anwälte: JANDER, Dieter usw.; Kurfürstendamm 66, D-1000 Berlin 15 (DE).			

(54) Title: ORAL ADMINISTRATION CAPSULE WITH A NICOTINE-CONTAINING FLUID MEDIUM

(54) Bezeichnung: ORAL EINZUNEHMENDE KAPSEL MIT EINEM NIKOTINHALTIGEN, FLÜSSIGEN MITTEL

(57) Abstract

An oral administration capsule with a nicotine-containing, fluid medium. The capsule can be opened by pressing it with the teeth, the amount of nicotine is between 0.1 and 10 mg, the medium contains additives to improve its flavour and consistency and its pH is between 6 and 10. A capsule is thus obtained that can have various uses, especially to reduce addiction to smoking and to control feelings of hunger.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung besteht darin, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10 liegt. Auf diese Weise wird eine oral einzunehmende Kapsel geschaffen, die in vielfältiger Hinsicht insbesondere zur Raucherentwöhnung und zum Appetitzügeln verwendet werden kann.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	MR Mauritanien
AU Australien	GA Gabun	MW Malawi
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	NL Niederlande
BE Belgien	HU Ungarn	NO Norwegen
BG Bulgarien	IT Italien	RO Rumänien
RJ Benin	JP Japan	SD Sudan
BR Brasilien	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SE Schweden
CF Zentrale Afrikanische Republik	KR Republik Korea	SN Senegal
CG Kongo	LJ Liechtenstein	SU Soviet Union
CH Schweiz	LK Sri Lanka	TD Tschad
CM Kamerun	LU Luxemburg	TG Togo
DE Deutschland, Bundesrepublik	MC Monaco	US Vereinigte Staaten von Amerika
DK Dänemark	MG Madagaskar	
FI Finnland	ML Mali	

- 1 -

Oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen,  
flüssigen Mittel

Die Erfindung bezieht sich auf eine oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel.

- Eine Kapsel dieser Art ist bereits bekanntgeworden  
5 (DE-OS 36 06 892). Bei dieser Kapsel soll der Inhalt langsam und kontinuierlich im Munde der einnehmenden Person durch ein winziges Loch in der Kapselwand aufgrund von osmotischem Druck herausgedrückt werden (Seite 13, Abs. 1), was jedoch nicht funktioniert.
- 10 In der Schrift ist nichts über die Nikotinmenge in der Kapsel, nichts über etwaige Zusatzstoffe und auch nichts über den pH-Wert des Mittels offenbart.
- 15 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Kapsel der eingangs erwähnten Art zu schaffen, die es der die Kapsel einnehmenden Person ermöglicht, Nikotin bezüglich Menge und Geschwindigkeit ähnlich wie beim Zigarettenrauchen aufzunehmen.
- 20 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.
- 25

- 2 -

Wird eine solche Kapsel eingenommen und zerbissen, ergießt sich deren Inhalt über die Mundschleimhäute mit der Folge, daß das Nikotin über diese in den Körper und in den Kreislauf gelangt. Die Person erfährt einen kräftigen Nikotinstoß, wobei das Nikotin rasch das Gehirn erreicht. Durch den vorgegebenen Nikotingehalt der Kapsel und den vorgegebenen pH-Wert des Mittels ist die aufgenommene Nikotinmenge bestimmt. Die Menge ist mit der Menge vergleichbar, die ein Raucher aufnimmt, wenn er eine Zigarette raucht und den Rauch inhaliert.

Die vorgesehenen Zusatzstoffe sorgen dafür, daß der unangenehme und reizende Geschmack des Nikotins gemildert wird.

Wichtig ist, daß die nikotinhaltige Flüssigkeit einige Minuten im Mund verbleibt. Innerhalb von 5 Minuten wird bei diesem Vorgehen aus 1,5 ml Lösung, die 3,0 mg Nikotin enthält und einen pH-Wert von 8,0 aufweist, eine Nikotinmenge von bis zu 1,5 mg resorbiert. Diese Menge entspricht ungefähr der, die beim Rauchen einer mittelstarken Zigarette aufgenommen wird. Die in Lösung verbleibende Nikotinmenge kann nach einer gewissen Zeit, die von der die Kapsel einnehmenden Person bestimmt wird, ausgespuckt oder verschluckt werden. Durch Schlucken kommt es zu einem zusätzlichen Nikotinanstieg in Blut und Gewebe, welcher im Gegensatz zum Anstieg nach Nikotinresorption im Mund langsam erfolgt und somit die Erstwirkung verstärkt.

Aus der DE-OS 32 41 437 ist ein nikotinhaltiges Spray zur oralen Anwendung bekannt. Die Nikotinapplikation mittels eines Sprays ist jedoch relativ unangenehm.

- 3 -

- Aus der GB-PS 15 28 391 ist bekannt, daß die Dosiseinheit von Nikotin, auf die Mundschleimhäute einwirkend, zwischen 0,1 und 10,0 mg liegt. Jedoch handelt es sich hierbei um ein Aerosol, das in den Mund eingesprührt wird.
- 5      Ferner sind keine Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung vorgesehen, und schließlich ist auch nichts über den pH-Wert des Mittels offenbart.
- Aus der DE-OS 34 01 763 ist ein in die Nase zu verabreichendes nikotinhaltiges Mittel bekannt. Auch diese Applikation ist unangenehm, da die Nasenschleimhaut empfindlicher als die Mundschleimhaut ist. Außerdem ist das Verbleiben des Mittels im Nasenraum nicht gewährleistet.
- 10     15    Aus der DE-OS 34 38 284 ist ein nikotinabgebendes Depotpflaster bekannt. Hiermit ist jedoch ein Nikotinstoß nicht möglich. Die Nikotinaufnahme erfolgt sehr langsam und unkontrolliert.
- 20     25    Aus "Transdermal Administration of Nicotine" ("Drug and Alcohol Dependence", 13, 1984, Seiten 209-213) ist ebenfalls ein über die Haut einwirkendes Nikotinmittel bekannt. Auch hierbei ist die stoßweise Aufnahme von Nikotin nicht möglich.
- 30     Bekannt sind auch Kapseln mit irgendwelchen Arzneimitteln (F. Gstirner, "Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung", 1973, Seiten 177-181). Jedoch handelt es sich hierbei nicht um nikotinhaltige Kapseln.
- Weiterhin sind auch Zerbeißkapseln bekannt (B. Helwig, "Moderne Arzneimittel", 1980, Seite 815). Aber auch hierbei handelt es sich nicht um nikotinhaltige Kapseln.

- 4 -

Zahlreiche wissenschaftliche Befunde sprechen dafür,  
daß Nikotin in der Dosis, in der es beim Rauchen aufge-  
nommen wird, keine krankmachenden Eigenschaften be-  
sitzt. Insbesondere scheint es nicht bei der Entstehung  
5 der sogenannten Rauchererkrankungen mitzuwirken. Das  
erfindungsgemäße Mittel kann mit Sicherheit zur Raucher-  
entwöhnung verwendet werden.

Nikotin übt vielfältige Wirkungen auf das Nervensystem  
10 und die psychovegetativen Funktionen aus. Diese neuro-  
und psychotropen Eigenschaften des Nikotins werden bis  
heute nur von Rauchern genutzt, nicht aber in der Medi-  
zin. Der wesentliche Grund dürfte darin zu sehen sein,  
daß Nikotin nur beim Rauchen oder bei Verwendung von Kau-  
15 und Schnupftabak leicht und in ausreichend großen Mengen  
aufgenommen wird. Die Versuche, Nikotin mittels Kaugummi,  
Hautpflaster oder Nasenspray zuzuführen, beschränken sich  
auf entwöhnungswillige Raucher. Die Ergebnisse sind un-  
befriedigend geblieben, weil entweder die Nikotinaufnahme  
20 zu langsam erfolgt, oder weil keine ausreichenden Nikotin-  
blutspiegel erreicht werden, oder weil die Applikations-  
art mit unangenehmen Reizerscheinungen oder sonstigen Be-  
lästigungen verbunden ist. Mit der erfindungsgemäßen Kap-  
sel ist es erstmals möglich, auf eine einfache Weise  
25 rasch Nikotinblutspiegel wie beim Rauchen zu erreichen,  
was die wesentliche Voraussetzung für seine therapeutische  
Anwendung ist. Nikotin kann bei folgenden Indikationen als  
Medikament eingesetzt werden:

30

Übergewicht  
Morbus Parkinson  
Morbus Alzheimer

- 5 -

Angstneurosen  
Zerebralsklerose  
Colitis ulcerosa.

- 5 Insbesondere besteht die Erfahrung in der Verwendung einer oral einzunehmenden Zerbeißkapsel mit einem Gehalt an Nikotin in einer flüssigen Lösung, wobei die Menge an freigesetztem Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, der pH-Wert der Lösung 6 - 10, insbesondere 7 - 9, insbesondere 6 - 8 beträgt, gemeinsam mit Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserern, zur Raucherentwöhnung.
- 10

Neben dem Nikotingehalt der Kapsel ist der pH-Wert der Lösung von entscheidender Bedeutung, da er die Resorptionsgeschwindigkeit von Nikotin bestimmt. Es erscheint sinnvoll, Kapseln mit verschiedenen pH-Werten herzustellen, damit Personen, die sie einnehmen, entsprechend ihrem Nikotinbedürfnis die für sie geeigneten auswählen können. Das Nikotinbedürfnis ist bekanntlich individuell verschieden.

15

20

- 6 -

### Patentansprüche

1. Oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.
- 10 2. Verwendung einer oral einzunehmenden Zerbeißkapsel mit einem Gehalt an Nikotin in einer flüssigen Lösung, wobei die Menge an freigesetztem Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, der pH-Wert der Lösung 6 - 10, insbesondere 7 - 9, insbesondere 6 - 8 beträgt, gemeinsam mit Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserern, zur Raucherentwöhnung.
- 15 3. Kapsel nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch ein Sortiment dieser Kapseln mit abgestuftem pH-Wert.
- 20 4. Verfahren zur Herstellung einer oral einzunehmenden Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß eine solche Kapsel verwendet wird, die durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß in die Kapsel Nikotin in einer Menge zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg, und Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung gefüllt werden, wobei der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.
- 25 30

- 7 -

5. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselinhalt ein Volumen von 0,1 - 2,5 ml, insbesondere von 0,1 - 1,0 ml, hat.
- 5    6. Kapsel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sich mehrere kleine Kapseln in einer großen Kapsel befinden, wobei nach dem Zerstören, insbesondere Zerbeißen, oder Lösen der großen Kapsel die kleinen Kapseln sukzessive zerbissen werden.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 87/00507

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.: 4 A 61 K 31/465; A 61 K 9/48; A 61 K 9/66		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched ?		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.: 4 A 61 K		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
Y	DE, LU, A, 65929 (BAYER AG) 15 January 1973 see the whole document	1,2,4,5
Y	BE, A, 899037 (TRENKER) 18 June 1984 see the whole document	1,2,4,5
A	DE, A, 3241437 (SCHMIDT) 10 May 1984 cited in the application	
-----		
<p>* Special categories of cited documents:<sup>14</sup>      "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "E" earlier document but published on or after the international filing date      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date but prior to date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step      "Y" document of particular relevance; the claimed invention involves an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.      "Z" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
14 January 1988 (14.01.88)	17 February 1988 (17.02.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 8700507  
SA 19381

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 29/01/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
LU-A- 65929	15-01-73	NL-A- 7211565 FR-A, B 2150848 US-A- 3784684 BE-A- 787951 GB-A- 1362627 CA-A- 981582 JP-A- 53121921 JP-A- 58113126 JP-A- 58121210 JP-A- 58121211 DE-A, B, C 2209526 AT-B- 328073	27-02-73 13-04-73 08-01-74 26-02-73 07-08-74 13-01-76 24-10-78 05-07-83 19-07-83 19-07-83 06-09-73 10-03-76
BE-A- 899037	18-06-84	Keine	
DE-A- 3241437	10-05-84	Keine	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 87/00507

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben) <sup>9</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int Cl 4 A 61 K 31/465; A 61 K 9/48; A 61 K 9/66		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete		
Recherchierte Mindestpruststoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole	
Int Cl 4	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestpruststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Tafel <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
Y	LU, A, 65929 (BAYER AG) 15. Januar 1973 siehe das ganze Dokument --	1,2,4,5
Y	BE, A, 899037 (TRENKER) 18. Juni 1984 siehe das ganze Dokument --	1,2,4,5
A	DE, A, 3241437 (SCHMIDT) 10. Mai 1984 in der Anmeldung erwähnt -----	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu erwerben/haft erneut zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wurz ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
14. Januar 1988	17 FEB 1988	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevoilimächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 P.C.G. VAN DER PUTTEN	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8700507  
SA 19381

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29/01/88.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
LU-A- 65929	15-01-73	NL-A- 7211565 FR-A, B 2150848 US-A- 3784684 BE-A- 787951 GB-A- 1362627 CA-A- 981582 JP-A- 53121921 JP-A- 58113126 JP-A- 58121210 JP-A- 58121211 DE-A, B, C 2209526 AT-B- 328073	27-02-73 13-04-73 08-01-74 26-02-73 07-08-74 13-01-76 24-10-78 05-07-83 19-07-83 19-07-83 06-09-73 10-03-76
BE-A- 899037	18-06-84	Keine	
DE-A- 3241437	10-05-84	Keine	